

Полиморфизм гена маннозосвязывающего лектина у коренных популяций территорий Арктической зоны Российской Федерации

С.Ю. Терещенко , М.В. Смольникова

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия

 e-mail: legise@mail.ru

Аннотация. Маннозосвязывающий лектин (mannose-binding lectin, MBL) – паттерн-распознающий острофазовый белок, относящийся к системе врожденного иммунитета и активно участвующий в элиминации широкого круга патогенных микроорганизмов посредством активации лектинового пути системы комплемента. Значительная часть человеческой популяции имеет врожденно низкий уровень продукции и/или низкую функциональную активность MBL вследствие носительства различных вариантов гена *MBL2*, что может модифицировать течение самых разнообразных инфекционных заболеваний. Частота генотипов и гаплотипов полиморфизмов в гене *MBL2* имеет значительные популяционные различия. К настоящему времени данные относительно распределения генотипов гена *MBL2* в коренных популяциях территорий Арктической зоны Российской Федерации отсутствуют. Цель исследования – изучение частоты и этнической специфики распределения аллельных вариантов полиморфизмов гена *MBL2* rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs5030737, rs1800450 и rs1800451 и их гаплотипов в популяциях Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края (ненцы, долганы-нганасаны, русские). В настоящем исследовании нами впервые получены данные о частотах генотипов и гаплотипов гена *MBL2* у коренных народностей, проживающих на территориях Арктической зоны Российской Федерации. Частота встречаемости гаплотипа *HYPА*, ассоциированного с высокой концентрацией MBL, составила 35.4 % для русских новорожденных Восточной Сибири, что соответствует частотам европейских популяций (27–33 %). У новорожденных арктических популяций частота гаплотипа *HYPА* была статистически значимо выше, чем у русских, и составила 64 % для ненцев и 56 % для долган-нганасан, что приближается к значениям частот, выявленных для эскимосов и североамериканских индейцев (64–81 %). Популяции ненцев и долган-нганасан демонстрируют существенно более низкие частоты MBL-дефицитных гаплотипов в сравнении с европеоидами Восточной Сибири (3.9, 6.4 и 21.3 % соответственно). Мы предполагаем, что изолированные арктические популяции исторически позже столкнулись с некоторыми внутриклеточными инфекциями (туберкулезом, лепрой) и, в отличие от европеоидных популяций, сохранили сформированную на ранних этапах эволюции человека высокую активность лектинового пути активации комплемента.

Ключевые слова: *MBL2*; полиморфизм генов; новорожденные; Россия; арктические популяции.

Для цитирования: Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Полиморфизм гена маннозосвязывающего лектина у коренных популяций территорий Арктической зоны Российской Федерации. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(8):868-875. DOI 10.18699/VJ20.685

Polymorphism of the mannose-binding lectin gene in the Arctic indigenous populations of the Russian Federation

S.Yu. Tereshchenko , M.V. Smolnikova

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

 e-mail: legise@mail.ru

Abstract. Mannose-binding lectin (MBL) is a pattern recognizing acute-phase protein of the innate immunity system actively involved in the elimination of a wide range of pathogenic microorganisms by activating the lectin pathway of the complement system. A significant part of the human population has a congenitally low production level and/or low MBL activity due to the carriage of various *MBL2* variants, which can modify the course of a wide range of infectious diseases. The genotype and haplotype frequencies of the *MBL2* polymorphisms have significant population differences. So far, data on the prevalence of the *MBL2* genotypes in indigenous populations of the Russian Arctic regions have not been available. The aim of the study was to analyze the frequency and ethnic specificity of the distribution of allelic variants of the *MBL2* polymorphisms rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs5030737, rs1800450 and rs1800451 and their haplotypes in the populations of the Taimyr Dolgans-Nenets region of the Krasnoyarsk territory (Nenets, Dolgans-Ngasans, Russians). Data on the genotype and haplotype frequencies of the *MBL2* gene among

indigenous peoples of the Russian Arctic territories was first obtained in the study. The *HYP*A haplotype prevalence associated with a high concentration of MBL amounted to 35.4 % for Russian newborns in Eastern Siberia, corresponding to the one for European populations (27–33 %). In newborns of the Arctic populations, the prevalence of *HYP*A haplotype was significantly higher than in Russians and amounted to 64 % for Nenets and 56 % for the Dolgans-Nganasans, which is close to the one detected for the Eskimos and North American Indians (64–81 %). Populations of Nenets and Dolgans-Nganasans demonstrated a significantly lower prevalence of MBL-deficient haplotypes compared with Caucasians of Eastern Siberia (3.9, 6.4 and 21.3 % respectively). Isolated Arctic populations were suggested to experience some intracellular infections (tuberculosis, leprosy) historically later and, unlike Caucasoïd populations, to retain the high activity of the lectin complement activation pathway formed in the early stages of human evolution. Key words: *MBL2*; gene polymorphism; newborns; Russia; Arctic populations.

For citation: Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Polymorphism of the mannose-binding lectin gene in the Arctic indigenous populations of the Russian Federation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(8):868-875. DOI 10.18699/VJ20.685 (in Russian)

Введение

Система комплемента – древнейший компонент врожденного иммунитета, основной функцией которого является преимущественно интраваскулярная элиминация бактериальных агентов. Кроме того, протеины комплемента играют роль своеобразного моста между системами врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивая адекватные условия для созревания и дифференциации В- и Т-лимфоцитов. Система комплемента состоит из плазменных протеинов и мембранных рецепторов. Плазменные протеины взаимодействуют между собой тремя известными каскадными путями – лектиновым (наиболее филогенетически древним), альтернативным и классическим.

Лектины – общий термин протеинов, формирующих отдельное суперсемейство паттерн-распознающих рецепторов, способных к распознаванию и агрегации молекул олиго- и полисахаридной природы. Среди всех лектинов уникальными функциями формирования комплексов с углеводными компонентами микробной стенки обладают фиколины (общий домен – фибриноген) и коллектины (общий домен – коллаген) – маннозосвязывающий лектин (mannose-binding lectin, MBL), печеночный и почечный коллектины (Kilpatrick, 2002; Zelensky, Gready, 2005; Vjarnadottir et al., 2016; Troldborg et al., 2017). Образование сложного комплекса полисахарида микробной стенки + коллектин/фиколин + специфические протеазы приводит в итоге к активации системы комплемента, воспалительной реакции и элиминации бактерии. Такой путь активации называется лектиновым.

MBL – классический лектин С-типа (C-type lectin), состоящий из нескольких субъединиц и склонный к олигомеризации до димеров, тримеров и тетрамеров. Способность к олигомеризации генетически детерминирована и критически повышает активность MBL в отношении связывания полисахаридов бактерий и активации комплемента (Kilpatrick, 2002). В настоящее время известно, что доминантные мутации в экзоне 1 гена *MBL*, расположенного на хромосоме 10 (10q21.1), приводят к снижению способности MBL к олигомеризации и, следовательно, к снижению его плазменной концентрации и функциональной активности. К таким однотипным последствиям приводят мутации в кодонах 52 (rs5030737; A/D), 54 (rs1800450; A/B) и 57 (rs1800451; A/C). Аллели, содержащие мутации в кодонах 52, 54 и 57, обозначают как

D, B и C соответственно, в отличие от дикого аллеля A. В связи с однотипными физиологическими последствиями мутации D, B и C принято объединять и обозначать O.

Кроме кодирующих мутаций в экзоне 1, на иммунологическую функцию MBL также влияют мутации в промоторе гена: диморфизмы в локусах rs11003125 (H/L) и rs7096206 (Y/X) модулируют транскрипционную активность, значительно влияя на концентрацию MBL в плазме крови (H > L и Y > X) (Kilpatrick, 2002). Установлено, что *HU* диплотип ассоциирован с наиболее высокой плазменной концентрацией MBL, *LY* диплотип – со средней, а *LX* – с низкой (Madsen et al., 1995). Кроме того, был выявлен диморфизм в некодирующем регионе экзона 1 (rs7095891; P/Q).

В связи с выраженным неравновесным сцеплением все описанные мутации могут комбинироваться в ограниченное число гаплотипов из 64 возможных (*HYP*A, *LXPA*, *LYQA*, *LYPA*, *HYPD*, *LYPB*, *LYPD* и *LYQC*) (Madsen et al., 1995; Sullivan et al., 1996). Распределение частот гаплотипов гена *MBL* имеет крайне выраженные популяционные различия (Madsen et al., 1995; Boldt et al., 2006). Так, частота встречаемости гаплотипа *HYP*A, ассоциированного с высокой концентрацией MBL, варьирует от 6–8 % в африканских популяциях – Мозамбик, Кения (Madsen et al., 1995, 1998) – до 64–81 % в северных коренных популяциях – североамериканские индейцы и инуиты (Hegele et al., 1999; Best et al., 2004; Monsey et al., 2019). Европеоиды в этой градации занимают промежуточное положение с 27–30 % частотой гаплотипа *HYP*A (Skalnikova et al., 2004; Bernig et al., 2005; Steffensen et al., 2000).

Дополнительно, для оценки клинических последствий генетически детерминированных различий в экспрессии MBL было предложено выделять MBL-дефицитные (*YO/YO* или *XA/YO*), MBL-промежуточные (*YA/YO* или *XA/XA*) и MBL-высокоэкспрессирующие (*YA/YA* или *XA/YA*) диплотипы (Garred et al., 2009; Monsey et al., 2019). Принято считать, что 20–25 % всей человеческой популяции являются носителями MBL-дефицитных гаплотипов, а у 8–10 % MBL в плазме крови отсутствует или крайне низок (Madsen et al., 1995; Chalmers et al., 2013; Eisen, Osthoff, 2014).

Большинство MBL-дефицитных индивидов в целом здоровы. Явные клинические последствия MBL-дефицита имеет только в отдельных клинических ситуациях: у пациентов с нейтропенией, после трансплантации органов и тканей, у новорожденных, особенно у недоношенных

(Luo et al., 2014; Czerewaty et al., 2019). В то же время значительное количество исследований показывает, что генетически детерминированный уровень MBL может модифицировать риск возникновения и клинические характеристики многих инфекционных заболеваний. Такое влияние имеет плейотропный характер.

Высокий уровень MBL является протективным фактором в отношении возникновения и тяжести инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*), прежде всего у детей раннего возраста (Eisen et al., 2008; Tereshchenko et al., 2016). В то же время была высказана гипотеза, что нормальные/высокие уровни MBL могут повышать риск инфицирования и избыточной воспалительной реакции при инфекциях, вызванных некоторыми внутриклеточными возбудителями (*Mycobacterium tuberculosis*, *Leishmania*) (Verdu et al., 2006; Eisen, Osthoff, 2014). Следовательно, носители некоторых MBL-дефицитных гаплотипов могут иметь определенное клиническое преимущество при этих внутриклеточных инфекциях. Последние проведенные метаанализы показывают, что связь MBL генотипов с туберкулезом неоднозначна: некоторые генетические вариации повышают риск заболевания (rs1800450, rs5030737), а некоторые могут его снижать (rs1800451, rs7095891) (Areeshi et al., 2016; Cao et al., 2018; Tong et al., 2019). Анализ осложняет большая гетерогенность клинических форм туберкулеза в проведенных исследованиях. К тому же оценка риска в значительной мере может зависеть от этнического и возрастного состава исследованных популяций (Areeshi et al., 2016; Cao et al., 2018; Zhang et al., 2020). Насколько нам известно, к настоящему времени не опубликованы данные относительно распределения генотипов и гаплотипов гена MBL2 в русской популяции Восточной Сибири и у коренных жителей, проживающих на территориях Арктической зоны Российской Федерации.

Материалы и методы

Для изучения однонуклеотидных полиморфизмов гена MBL2 в Красноярском краевом консультативно-диагностическом центре медицинской генетики было получено в общей сложности 880 образцов высохших пятен крови от новорожденных из Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края. Материалом исследования послужила ДНК, выделенная из периферической крови с использованием набора DIAtom DNAprep100 (ООО «Изоген», Россия). Новорожденные были разделены на четыре группы для изучения этнической специфики полиморфизмов MBL2:

- 1 – 260 человек из деревень с преимущественно ненецким населением (ненцы составляют 85 % населения);
- 2 – 110 человек из деревень с преимущественно долган-нганасанским населением (долганы-нганасаны составляют 91 % населения);
- 3 – 210 человек из деревень со смешанным населением с различной комбинацией коренных и смешанных популяций;
- 4 – 300 новорожденных из города Красноярска, имеющих европейские корни (русские составляют 91 % населения).

Table 1. Nucleotide sequences of allele-specific probes for genotyping

Polymorphism	Allele-specific probe nucleotide sequence	Fluorophore-allele
rs11003125	F - GGGCCAACGTAGTAAGAA R - GGAGTTTGCTCCCTTG	VIC-C/FAM-G
rs7096206	F - GCGTTGCTGCTGGAAGAC R - CAATGCACGGTCCCATTTG	VIC-G/FAM-C
rs7095891	F - GGGGAAGGTTAATCTCAGTTAA R - CCAGGGATGGGTCATCTATT	VIC-A/FAM-G
rs5030737	F - CTCCAGGCATCAACGGC R - CCAACACGTACCTGGTTC	VIC-T/FAM-C

Исследование было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (№ 9 от 8.09.2014). Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от родителей.

Генотипирование двух полиморфизмов rs1800450 и rs1800451 произведено с помощью рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ) специфических участков генома. Фрагмент из 349 bp был амплифицирован с использованием пары праймеров: forward 5'-TAGGACAGAGGGCATGCTC-3' и reverse 5'-CAGGAGTTTCTCTGGAAGG-3' (температура отжига 60 °C). Эндонуклеазы рестрикции *AccB1 I* (rs1800450) и *Mbo II* (rs1800451) применяли для гидролиза амплификатов и далее фрагменты разделяли в 2 % агарозном геле с этидиумом бромидом для визуализации результатов. В случае rs1800450 полиморфизма использовали рестриктазу *AccB1 I*: фрагмент 349 bp соответствовал В аллелю, а два фрагмента 260 и 89 bp – А аллелю. В случае rs1800451 использовали *Mbo II* эндонуклеазу: фрагмент 349 bp соответствовал А аллелю, а два фрагмента 270 и 79 bp – С аллелю.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов MBL2 rs11003125, rs7096206, rs7095891 и rs5030737 осуществлено при помощи метода ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченных зондов (TagMan) (ООО «ДНК-синтез», Россия) по протоколу производителя (табл. 1).

Соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проверено с использованием χ^2 . Сравнения частот генотипов проводили с использованием точного двустороннего теста Фишера. Гаплотипы оценивали и сравнивали между популяциями с использованием пакета *haplo.stats* для R среды. Для множественного тестирования применена коррекция Бонферрони. Статистически значимые различия были приняты при $p < 0.05$ после коррекции для множественного тестирования.

Результаты и обсуждение

Частоты генотипов всех включенных в исследование полиморфных участков гена MBL2, за исключением rs1800451, представлены в табл. 2.

Table 2. *MBL2* genotype frequencies among newborns from different ethnic populations of the Taymyr Dolgan-Nenets raion of the Krasnoyarsk oblast and of the city of Krasnoyarsk, *n* (%)

<i>MBL2</i> genotype		Nenets (1), <i>n</i> = 260	Dolgans- Nganasans (2), <i>n</i> = 110	Mixed Arctic population (3), <i>n</i> = 210	Russians (4), <i>n</i> = 300
rs11003125 promoter	HH	114 (0.44)	32 (0.29)	71 (0.34)	54 (0.18)
	HL	121 (0.47)	61 (0.55)	103 (0.49)	134 (0.45)
	LL	25 (0.10)	17 (0.15)	36 (0.17)	112 (0.37)
	HWE <i>p</i> -value	0.381	0.172	0.896	0.212
rs7096206 promoter	XX	4 (0.02)	3 (0.03)	4 (0.02)	11 (0.04)
	XY	60 (0.23)	33 (0.30)	47 (0.22)	115 (0.38)
	YY	196 (0.75)	74 (0.67)	159 (0.76)	174 (0.58)
	HWE <i>p</i> -value	0.808	0.765	0.809	0.128
rs7095891 5'UTR	PP	207 (0.80)	85 (0.77)	149 (0.71)	210 (0.70)
	PQ	50 (0.19)	22 (0.20)	58 (0.28)	83 (0.28)
	QQ	3 (0.01)	3 (0.03)	3 (0.01)	7 (0.02)
	HWE <i>p</i> -value	0.992	0.296	0.316	0.720
rs5030737 exon 1	AA	252 (0.97)	110 (1.00)	201 (0.96)	265 (0.88)
	AD	8 (0.03)	0 (0.00)	9 (0.04)	32 (0.11)
	DD	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.01)
	HWE <i>p</i> -value	0.801	–	0.751	0.080
rs1800450 exon 1	AA	218 (0.84)	85 (0.77)	164 (0.78)	221 (0.74)
	AB	37 (0.14)	24 (0.22)	35 (0.17)	54 (0.18)
	BB	5 (0.02)	1 (0.01)	11 (0.05)	25 (0.08)
	HWE <i>p</i> -value	0.030	0.624	0.000027	0.0000
Combined coding genotype (rs5030737, rs1800450, rs1800451)	AA	221 (0.81)	85 (0.77)	155 (0.74)	189 (0.63)
	AO	44 (0.17)	24 (0.22)	44 (0.21)	82 (0.27)
	OO	5 (0.02)	1 (0.01)	11 (0.05)	29 (0.10)
	HWE <i>p</i> -value	0.120	0.624	0.002	0.000043

Вариантный аллель С в участке rs1800451 обнаружен только в одном случае из 880 протестированных новорожденных – в гомозиготном состоянии (СС) у европеоида, проживающего в Красноярске. Среди гомозиготных вариаций изученных полиморфизмов гена *MBL2* наиболее заметные популяционные различия выявлены в промоторном регионе для участка rs11003125, где частота генотипа LL, ассоциированного с низкой продукцией MBL, в русской популяции превышала частоты в коренных популяциях Арктики в 2–3 раза: русские – 37 %, ненцы – 10 %, долганы-нганасаны – 15 % ($p_{1-2,3} < 0.001$).

Комбинированный аллель О был рассчитан на основании анализа мутаций в кодонах 52 (rs5030737, A/D), 54 (rs1800450, A/B) и 57 (rs1800451, A/C). Как указано выше, аллели, содержащие мутации в кодонах 52, 54 и 57, обозначены как D, B и C соответственно, в отличие от дикого аллеля А. Мутации D, B и C были закодированы и обозначены О. Частота комбинированного редкого аллеля О, он сформирован из кодирующих участков rs5030737,

rs1800450 и rs1800451, в гомозиготном состоянии также была значительно выше в популяции русских новорожденных: русские – 10 %, ненцы – 2 %, долганы-нганасаны – 1 % ($p_{1-2,3} < 0.001$).

Наши данные о частоте гаплотипов гена *MBL2* показывают, что частота высокопродуктивного гаплотипа *HYPА* составляет 35.4 % у русских новорожденных Восточной Сибири (табл. 3). Это соответствует частотам европейских популяций: Голландии – 27 % (Bernig et al., 2005), Дании – 30 % (Steffensen et al., 2000), Чехии – 33 % (Skalnikova et al., 2004), а также европеоидов Бразилии – 28–34 % (Boldt et al., 2006; Ferraroni et al., 2012). В то же время у новорожденных арктических популяций частота гаплотипа *HYPА* была статистически значимо выше, чем у русских, и составила 64 % для ненцев и 56 % для долган-нганасан, что приближается к значениям частот распространения, выявленных для эскимосов, – 81 % (Madsen et al., 1995; Hegele et al., 1999) и североамериканских индейцев – 64 % (Best et al., 2004). Одновременно

Table 3. *MBL2* haplotype frequencies among newborns from different ethnic populations of the Taymyr Dolgan-Nenets raion of the Krasnoyarsk oblast and of the city of Krasnoyarsk

Population	<i>MBL2</i> haplotype							
	<i>HYP A</i>	<i>LXP A</i>	<i>LYQ A</i>	<i>LYP A</i>	<i>LYP B</i>	<i>LYQ B</i>	<i>HYP D</i>	<i>LYP D</i>
Nenets (1), <i>n</i> = 260	0.638	0.127	0.100	0.026	0.070	0.007	0.015	0
Dolgans-Ngasans (2), <i>n</i> = 110	0.556	0.154	0.118	0.033	0.116	0	0	0
Mixed Arctic population (3), <i>n</i> = 210	0.551	0.118	0.120	0.044	0.100	0.025	0.015	0
Russians (4), <i>n</i> = 300	0.354	0.221	0.133	0.048	0.145	0.025	0.045	0.018
<i>p</i>	$p_{1-4} < 0.001$	$p_{1-4} = 0.022$					$p_{2-4} = 0.011$	
	$p_{2-4} = 0.001$	$p_{3-4} = 0.018$						
	$p_{3-4} < 0.001$							

Note. Only $p < 0.05$ values are shown in the table; when calculating the p -value, corrections were made for multiple comparisons.

Table 4. The prevalence of MBL-deficient haplotypes among newborns from different ethnic populations of the Taymyr Dolgan-Nenets raion of the Krasnoyarsk oblast and of the city of Krasnoyarsk, *n* (%)

<i>MBL2</i> genotype	Nenets (1), <i>n</i> = 260	Dolgans- Ngasans (2), <i>n</i> = 110	Mixed Arctic population (3), <i>n</i> = 210	Russians, Krasnoyarsk (4), <i>n</i> = 300	<i>p</i>
Deficient	10 (3.9)	7 (6.4)	19 (9.1)	64 (21.3)	$p_{1,2,3-4} < 0.001$ $p_{1-3} = 0.02$
Intermediate	43 (16.5)	21 (19.1)	39 (18.6)	58 (19.3)	–
Sufficient	207 (79.6)	82 (74.6)	152 (72.4)	178 (59.3)	$p_{1-4} < 0.001$ $p_{2-4} = 0.005$ $p_{3-4} = 0.002$

у новорожденных российских арктических популяций закономерно зарегистрированы низкие частоты MBL-дефицитного гаплотипа *LXP A* (см. табл. 3). Наибольшие различия в частотах указанных гаплотипов были характерны для ненецкой популяции.

В табл. 4 суммированы данные о частотах MBL-дефицитных гаплотипов в изученных популяциях. Выделены MBL-дефицитные (*YO/YO* или *XA/YO*), MBL-промежуточные (*YA/YO* или *XA/XA*) и MBL-высокоэкспрессирующие (*YA/YA* или *XA/YA*) гаплотипы.

Популяции ненцев и долган-нганасан демонстрируют существенно более низкие частоты MBL-дефицитных гаплотипов в сравнении с европеоидами Восточной Сибири (3.9, 6.4 и 21.3 % соответственно, $p < 0.001$). Смешанная арктическая популяция демонстрирует промежуточное значение частоты – 9.1 %. На популяционном уровне клинические последствия врожденно высокой способности продукции функционально активных форм MBL у представителей арктических популяций заключаются в низком риске тяжелых бактериальных инфекций в раннем возрасте и, вероятно, более высоком риске туберкулеза в старшем возрасте, что предполагается многими исследователями (Eisen, Osthoff, 2014; Tong et al., 2019). Кроме того, низкая частота атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний среди коренных жителей Арктики, наряду с такими факторами, как высокое употребление омега-3 жирных кислот и особенности стиля жизни, может быть обусловлена и генетическими особенностями продукции

и активности MBL. Вероятность такой связи показана в целом ряде публикаций (Hegele et al., 1999; Best et al., 2004; Fumagalli et al., 2017; Monsey et al., 2019).

В настоящем исследовании нами впервые получены данные о частотах генотипов и гаплотипов гена *MBL2* среди коренных народностей, проживающих на территориях Арктической зоны Российской Федерации. Ранее нами была показана большая частота распространенности генотипов, ассоциированных с высокой активностью L-фииколина, в арктических популяциях ненцев и долган-нганасан, в сравнении с европеоидами Восточной Сибири (Smolnikova et al., 2017). Таким образом, популяции коренных народов Арктики генетически характеризуются большей активностью как минимум двух различающихся компонентов лектинового пути активации комплемента – MBL и L-фииколина. Определенное преимущество нашего подхода к популяционной оценке распространенности MBL- и L-фииколин генотипов состоит в исследовании популяций новорожденных, когда еще не произошло вероятное выбывание неблагоприятных генетических вариаций, возможное в более старшем возрасте.

В настоящее время существуют две конкурирующие гипотезы, пытающиеся объяснить высокий уровень популяционного разнообразия генотипов *MBL2* с высоким накоплением MBL-дефицитных вариантов (Eisen, Osthoff, 2014).

Первая из них предполагает протективную роль низкопродукующих генотипов в отношении некоторых

внутриклеточных возбудителей: туберкулеза и лепры (микобактерии), висцерального лейшманиоза (род внутриклеточных паразитов *Leishmania*), атипичной пневмонии (внутриклеточные бактерии *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*). Впервые предположение о роли позитивной селекции в накоплении низкопродуцирующих генотипов высказано Р. Garred и его сотрудниками в 1994 г. Они установили, что у пациентов с лепрой (возбудитель *Mycobacterium leprae*) уровень MBL в сыворотке крови был выше, чем у здоровых доноров той же популяции (Garred et al., 1994). В 1999 г. E.G. Hoal-Van Helden с коллегами показали протективную роль MBL-низкопродуцирующего аллеля В полиморфного участка rs1800450 гена *MBL* в отношении туберкулезного менингита (Hoal-Van Helden et al., 1999). Последние проведенные метаанализы также подтверждают роль полиморфизма *MBL2* при формировании туберкулезной инфекции (Areeshi et al., 2016; Cao et al., 2018; Tong et al., 2019). В 2001 г. I.K. Santos с сотрудниками показали, что MBL-низкопродуцирующий вариантный генотип ОО встречался реже у пациентов с висцеральным лейшманиозом (Santos et al., 2001). В дальнейшем эти данные были подтверждены: риск висцерального лейшманиоза был значительно повышен у лиц с генетическими вариантами, ассоциированными с высокой продукцией MBL (Alonso et al., 2007). Наконец, недавнее проспективное исследование датской когорты пациентов с внебольничной пневмонией ($n = 505$) показало большую предрасположенность лиц с генетической детерминированной высокой продукцией основных факторов лектинового пути активации комплемента MBL и L-фиколина к внутриклеточным респираторным инфекциям: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii* (Van Kempen et al., 2017). Большинство исследователей считают, что высокий уровень лектин-опосредованного фагоцитоза может предрасполагать к более успешному проникновению внутриклеточных возбудителей в цитоплазму клеток хозяина, экранированию патогенов от факторов адаптивного иммунитета и, следовательно, большему риску формирования активного инфекционного процесса.

Кроме того, в ряде работ показано, что MBL-дефицит может быть протективным фактором в отношении атеросклероза и ассоциированных кардиоваскулярных заболеваний (Hegele et al., 1999; Best et al., 2004; Fumagalli et al., 2017; Monsey et al., 2019). Секвенирование генома 102 жителей США, представителей четырех основных этнических групп, показало наличие признаков селективного отбора в сторону большего накопления гетерозигот гена *MBL2* (Bernig et al., 2004).

Имеющиеся к настоящему времени фактические данные позволяют говорить о «двойной патофизиологической» роли лектинового пути активации комплемента: протективной – в отношении внеклеточных возбудителей, особенно у детей раннего возраста, и провокативной – в отношении некоторых внутриклеточных возбудителей и атеросклероза. Популяционно-генетические последствия такой «двойной» роли могут лежать в основе этнического разнообразия соответствующих генотипов, что представляет собой суть первой упомянутой нами гипотезы,

основанной на предположении селекционной выгоды MBL-дефицита для некоторых популяций (Seyfarth et al., 2005; Eisen, Osthoff, 2014). В русле указанной гипотезы было высказано предположение, объясняющее низкую частоту MBL-дефицита среди арктических народностей и генетически близких к ним коренных североамериканских индейцев. Принято считать, что эти популяции исторически позже встретились с туберкулезом и лепрой, не сталкивались с возбудителями лейшманиоза и реже имели классические факторы риска атеросклероза: диабет, гиперлипидемию, а также, возможно, хроническое инфицирование *Chlamydomphila pneumoniae* (Hegele et al., 1999; Best et al., 2004; Monsey et al., 2019). Следовательно, именно в этих популяциях не происходила характерная, согласно этой гипотезе, позитивная селекция MBL-дефицитных генотипов.

Вторая гипотеза отрицает наличие селекционного давления в отношении *MBL2* генотипов, объясняя генетическое разнообразие исключительно миграционными процессами и генетическим дрейфом. Так, исследование 1116 индивидов из различных географических регионов не выявило статистических признаков селективного отбора (Verdu et al., 2006). Такие же результаты были получены при статистической обработке данных различных популяций Бразилии и сравнительном изучении жителей Габона и Европы (Boldt et al., 2006, 2010). Исследование *MBL2* полиморфизма у детей Мозамбика показало отсутствие статистических признаков позитивной или балансирующей селекции (Valles et al., 2009). Впрочем, некоторые авторы делают при обсуждении собственных результатов оговорку: «Возможно, стохастические эволюционные факторы стерли большую часть древнего отпечатка, оставленного естественным селекционным отбором; для подтверждения данных требуются статистически более мощные исследования с включением большего числа популяций» (Boldt et al., 2006).

Заключение

Таким образом, по результатам настоящего исследования нами показана большая частота встречаемости MBL-высокопродуцирующих генетических вариаций в популяциях коренных арктических народностей, проживающих в Таймырском Долгано-Ненецком районе Красноярского края. Рассматривая представленные данные в совокупности с ранее опубликованными результатами полиморфизма гена L-фиколина в тех же популяциях (Smolnikova et al., 2017), можно говорить не только о накоплении отдельных генотипов *MBL2* и *FCN2* в арктических популяциях, но и о большем тоне лектинового пути активации комплемента в целом. Указанные факты позволяют нам осторожно высказаться о гипотезе селективного популяционного давления в отношении лектинового пути активации комплемента как общего патофизиологического механизма, опосредованного генами *MBL2* и *FCN2*, и, вероятно, ассоциированного с предрасположенностью к некоторым инфекциям. Мы считаем, что изолированные арктические популяции исторически позже столкнулись с некоторыми внутриклеточными инфекциями (микобактериями, возможно *Chlamydomphila pneumoniae*) и вследствие этого сохранили сформированную на ранних этапах

эволюции человека высокую активность лектинового пути активации комплемента. Безусловно, эта гипотеза требует дополнительной верификации в специально организованных исследованиях большей статистической мощности с использованием всего арсенала методов популяционной генетики.

Список литературы / References

- Alonso D.P., Ferreira A.F., Ribolla P.E., Santos I.M., Cruz M.P., Carvalho F., Abatepaulo A.R., Costa D., Werneck G.L., Farias T., Soares M.J., Costa C.H. Genotypes of the mannan-binding lectin gene and susceptibility to visceral leishmaniasis and clinical complications. *J. Infect. Dis.* 2007;195(8):1212-1217. DOI 10.1086/512683.
- Areeshi M.Y., Mandal R.K., Akhter N., Dar S.A., Jawed A., Wahid M., Mahto H., Panda A.K., Lohani M., Haque S. A meta-analysis of *MBL2* polymorphisms and tuberculosis risk. *Sci. Rep.* 2016;6:35728. DOI 10.1038/srep35728.
- Bernig T., Breunis W., Brouwer N., Hutchinson A., Welch R., Roos D., Kuijpers T., Chanock S. An analysis of genetic variation across the *MBL2* locus in Dutch Caucasians indicates that 3' haplotypes could modify circulating levels of mannose-binding lectin. *Hum. Genet.* 2005;118(3-4):404-415. DOI 10.1007/s00439-005-0053-5.
- Bernig T., Taylor J.G., Foster C.B., Staats B., Yeager M., Chanock S.J. Sequence analysis of the mannose-binding lectin (*MBL2*) gene reveals a high degree of heterozygosity with evidence of selection. *Genes Immun.* 2004;5(6):461-476. DOI 10.1038/sj.gene.6364116.
- Best L.G., Davidson M., North K.E., Maccluer J.W., Zhang Y., Lee E.T., Howard B.V., Decroo S., Ferrell R.E. Prospective analysis of mannose-binding lectin genotypes and coronary artery disease in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(4):471-475. DOI 10.1161/01.CIR.0000109757.95461.10.
- Bjarnadottir H., Arnardottir M., Ludviksson B.R. Frequency and distribution of *FCN2* and *FCN3* functional variants among *MBL2* genotypes. *Immunogenetics.* 2016;68(5):315-325. DOI 10.1007/s00251-016-0903-4.
- Boldt A.B., Culpi L., Tsuneto L.T., De Souza I.R., Kun J.F., Petzler M.L. Diversity of the *MBL2* gene in various Brazilian populations and the case of selection at the mannose-binding lectin locus. *Hum. Immunol.* 2006;67(9):722-734. DOI 10.1016/j.humimm.2006.05.009.
- Boldt A.B., Messias-Reason I.J., Meyer D., Schrago C.G., Lang F., Lell B., Dietz K., Kreamsner P.G., Petzler M., Kun J.F. Phylogenetic nomenclature and evolution of mannose-binding lectin (*MBL2*) haplotypes. *BMC Genet.* 2010;11(1):38. DOI 10.1186/1471-2156-11-38.
- Cao Y., Wang X., Cao Z., Wu C., Wu D., Cheng X. Genetic polymorphisms of *MBL2* and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis of 22 case-control studies. *Arch. Med. Sci.* 2018;14(6):1212-1232. DOI 10.5114/aoms.2017.65319.
- Chalmers J.D., Mchugh B.J., Doherty C., Smith M.P., Govan J.R., Kilpatrick D.C., Hill A.T. Mannose-binding lectin deficiency and disease severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2013;1(3):224-232. DOI 10.1016/S2213-2600(13)70001-8.
- Czerewaty M., Tarnowski M., Safranow K., Domanski L., Pawlik A. Mannose binding lectin 2 gene polymorphisms in patients after renal transplantation with acute graft rejection. *Transpl. Immunol.* 2019;54:29-37. DOI 10.1016/j.trim.2019.01.004.
- Eisen D.P., Dean M.M., Boermeester M.A., Fidler K.J., Gordon A.C., Kronborg G., Kun J.F., Lau Y.L., Payeras A., Valdimarsson H., Brett S.J., Ip W.K., Mila J., Peters M.J., Saevarsdottir S., Van Till J.W., Hinds C.J., McBryde E.S. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47(4):510-516. DOI 10.1086/590006.
- Eisen D.P., Osthoff M. If there is an evolutionary selection pressure for the high frequency of *MBL2* polymorphisms, what is it? *Clin. Exp. Immunol.* 2014;176(2):165-171. DOI 10.1111/cei.12241.
- Ferraroni N.R., Segat L., Guimaraes R.L., Brandao L.A., Crovella S., Constantino-Silva R.N., Loja C., Da Silva Duarte A.J., Grumach A.S. Mannose-binding lectin and MBL-associated serine protease-2 gene polymorphisms in a Brazilian population from Rio de Janeiro. *Int. J. Immunogenet.* 2012;39(1):32-38. DOI 10.1111/j.1744-313X.2011.01052.x.
- Fumagalli S., Perego C., Zangari R., De Blasio D., Oggioni M., De Nigris F., Snider F., Garred P., Ferrante A.M., De Simoni M.G. Lectin pathway of complement activation is associated with vulnerability of atherosclerotic plaques. *Front. Immunol.* 2017;8:288. DOI 10.3389/fimmu.2017.00288.
- Garred P., Harboe M., Oettinger T., Koch C., Svejgaard A. Dual role of mannann-binding protein in infections: another case of heterosis? *Eur. J. Immunogenet.* 1994;21(2):125-131. DOI 10.1111/j.1744-313X.1994.tb00183.x.
- Garred P., Honore C., Ma Y.J., Munthe-Fog L., Hummelshoj T. *MBL2*, *FCN1*, *FCN2* and *FCN3* – The genes behind the initiation of the lectin pathway of complement. *Mol. Immunol.* 2009;46(14):2737-2744. DOI 10.1016/j.molimm.2009.05.005.
- Hegele R.A., Busch C.P., Young T.K., Connelly P.W., Cao H. Mannose-binding lectin gene variation and cardiovascular disease in Canadian Inuit. *Clin. Chem.* 1999;45(8 Pt 1):1283-1285.
- Hoal-Van Helden E.G., Epstein J., Victor T.C., Hon D., Lewis L.-A., Beyers N., Zurakowski D., Ezekowitz R.A.B., Van Helden P.D. Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis. *Pediatr. Res.* 1999;45(4):459-464. DOI 10.1203/00006450-199904010-00002.
- Kilpatrick D. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2002;1572(2-3):401-413. DOI 10.1016/S0304-4165(02)00321-5.
- Luo J., Xu F., Lu G.J., Lin H.C., Feng Z.C. Low mannose-binding lectin (*MBL*) levels and *MBL* genetic polymorphisms associated with the risk of neonatal sepsis: An updated meta-analysis. *Early Hum. Dev.* 2014;90(10):557-564. DOI 10.1016/j.earlhumdev.2014.07.007.
- Madsen H.O., Garred P., Thiel S., Kurtzhals J.A., Lamm L.U., Ryder L.P., Svejgaard A. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannann-binding protein. *J. Immunol.* 1995;155(6):3013-3020.
- Madsen H.O., Satz M.L., Hogh B., Svejgaard A., Garred P. Different molecular events result in low protein levels of mannann-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. *J. Immunol.* 1998;161(6):3169-3175.
- Monsey L., Best L.G., Zhu J., Decroo S., Anderson M.Z. The association of mannose binding lectin genotype and immune response to *Chlamydia pneumoniae*: The Strong Heart Study. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210640. DOI 10.1371/journal.pone.0210640.
- Santos I.K., Costa C.H.N., Krieger H., Feitosa M.F., Zurakowski D., Fardin B., Gomes R.B.B., Weiner D.L., Harn D.A., Ezekowitz R.A.B., Epstein J.E. Mannann-binding lectin enhances susceptibility to visceral leishmaniasis. *Infect. Immun.* 2001;69(8):5212-5215. DOI 10.1128/iai.69.8.5212-5215.2001.
- Seyfarth J., Garred P., Madsen H.O. The 'involution' of mannose-binding lectin. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(19):2859-2869. DOI 10.1093/hmg/ddi318.
- Skalnikova H., Freiberger T., Chumchalova J., Grombirikova H., Sediva A. Cost-effective genotyping of human *MBL2* gene mutations using multiplex PCR. *J. Immunol. Methods.* 2004;295(1-2):139-147. DOI 10.1016/j.jim.2004.10.007.
- Smolnikova M.V., Freidin M.B., Tereshchenko S.Y. The prevalence of the variants of the L-ficolin gene (*FCN2*) in the arctic populations of East Siberia. *Immunogenetics.* 2017;69(6):409-413. DOI 10.1007/s00251-017-0984-8.
- Steffensen R., Thiel S., Varming K., Jersild C., Jensenius J.C. Detection of structural gene mutations and promoter polymorphisms in the mannann-binding lectin (*MBL*) gene by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *J. Immunol. Methods.* 2000;241(1-2):33-42. DOI 10.1016/S0022-1759(00)00198-8.

- Sullivan K.E., Wooten C., Goldman D., Petri M. Mannose-binding protein genetic polymorphisms in black patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 1996;39(12):2046-2051. DOI 10.1002/art.1780391214.
- Tereshchenko S.Y., Kasparov E.V., Smol'nikova M.V., Kuvshinova E.V. Mannose-binding lectin deficiency in respiratory diseases. *Rus. Pulmonol.* 2016;26(6):748-752. DOI 10.18093/0869-0189-2016-26-6-748-752.
- Tong X., Wan Q., Li Z., Liu S., Huang J., Wu M., Fan H. Association between the mannose-binding lectin (MBL)-2 gene variants and serum MBL with pulmonary tuberculosis: An update meta-analysis and systematic review. *Microb. Pathog.* 2019;132:374-380. DOI 10.1016/j.micpath.2019.04.023.
- Troldborg A., Hansen A., Hansen S.W., Jensenius J.C., Stengaard-Pedersen K., Thiel S. Lectin complement pathway proteins in healthy individuals. *Clin. Exp. Immunol.* 2017;188(1):138-147. DOI 10.1111/cei.12909.
- Valles X., Sarrias M.R., Casals F., Farnos M., Piner R., Suarez B., Morais L., Mandomando I., Sigauque B., Roca A., Alonso P.L., Torres A., Thielens N.M., Lozano F. Genetic and structural analysis of *MBL2* and *MASP2* polymorphisms in South-Eastern African children. *Tissue Antigens.* 2009;74(4):298-307. DOI 10.1111/j.1399-0039.2009.01328.x.
- Van Kempen G., Meijvis S., Endeman H., Vlamincx B., Meek B., De Jong B., Rijkers G., Bos W.J. Mannose-binding lectin and ficolin polymorphisms in patients with community-acquired pneumonia caused by intracellular pathogens. *Immunol.* 2017;151(1):81-88. DOI 10.1111/imm.12705.
- Verdu P., Barreiro L.B., Patin E., Gessain A., Cassar O., Kidd J.R., Kidd K.K., Behar D.M., Froment A., Heyer E., Sica L., Casanova J.L., Abel L., Quintana-Murci L. Evolutionary insights into the high worldwide prevalence of *MBL2* deficiency alleles. *Hum. Mol. Genet.* 2006;15(17):2650-2658. DOI 10.1093/hmg/ddl193.
- Zelensky A.N., Gready J.E. The C-type lectin-like domain superfamily. *FEBS J.* 2005;272(24):6179-6217. DOI 10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x.
- Zhang J.X., Gong W.P., Zhu D.L., An H.R., Yang Y.R., Liang Y., Wang J., Tang J., Zhao W.G., Wu X.Q. Mannose-binding lectin 2 gene polymorphisms and their association with tuberculosis in a Chinese population. *Infect. Dis. Poverty.* 2020;9(1):46. DOI 10.1186/s40249-020-00664-9.

ORCID ID

S.Yu. Tereshchenko orcid.org/0000-0002-1605-7859
M.V. Smolnikova orcid.org/0000-0001-9984-2029

Acknowledgements. This work was supported by the Presidium of the Russian Academy of Sciences, basic research program "Pilot basic research targeted at the development of the Arctic belt of the Russian Federation", 2016–2019; and State Contract register no. NIOKTR 1201351112 "Analysis of prevalence and risk factors and track of major psychosomatic disorders in Siberian children and adolescents". The authors are grateful to Dr. Maxim B. Freydin, Senior Researcher of the Laboratory of Populational Genetics, Research Institute for Medicinal Genetics, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, for haplotype analysis and valuable remarks on the study.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received July 8, 2020. Revised August 27, 2020. Accepted August 27, 2020.